

# Riesgo de eventos adversos gastrointestinales es menor con celecoxib que con la combinación diclofenaco más omeprazol

Cristian Hernández R.<sup>1</sup> y Patricio Ibáñez L.<sup>1</sup>

Risk of gastrointestinal adverse events is lower with Celecoxib vs combined treatment with diclofenac and omeprazole

Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib *versus* omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 173-9.

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 23 de diciembre de 2010  
Aceptado: 5 de enero de 2011

## Pregunta

En pacientes con osteoartritis (OA) o artritis reumatoide (AR) y alto riesgo de eventos adversos gastrointestinales, ¿el uso de celecoxib comparado con omeprazol más diclofenaco produce menos efectos adversos gastrointestinales?

## Contexto

El uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) es frecuente entre pacientes con patología reumatólogica, lo cual trae consigo un riesgo aumentado de sangrado del tracto digestivo superior. Actualmente, se reconoce que ambas alternativas –uso de AINEs selectivos para COX2 y la combinación de AINEs no selectivos más un inhibidor de la bomba de protones– llevan a una disminución similar de las lesiones y sangrados gastroduodenales, ambos procesos dependientes de ácido<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, cada vez existe mayor conciencia que los AINEs no selectivos pueden producir daño de la mucosa a través de todo el tracto digestivo<sup>3-5</sup>. Estos eventos que se traducen muchas veces en anemia ferropénica, hemorragia de origen oscuro, estenosis o perforación de intestino delgado o colon; no han sido íntegramente considerados en los estudios que han buscado establecer la alternativa más segura desde el punto de vista digestivo. Existe evidencia, obtenida a través de videocápsula, de que los AINEs selectivos para COX 2 producirían menos lesiones mucosas en intestino delgado comparados con los AINEs no

selectivos asociados a inhibidores de la bomba de protones<sup>5,6</sup>. Por lo tanto, resulta importante establecer cual es el perfil de riesgo a través de todo el tracto digestivo de cada una de estas intervenciones.

## Características generales

*Pacientes:* 4.484 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de OA o AR quienes necesitan el uso regular de AINEs por al menos 6 meses. Se incluyeron pacientes con riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal, es decir, mayores de 60 años con o sin historia de úlcera gastroduodenal o hemorragia gastrointestinal; y menores de 60 años con historia de úlcera gastroduodenal o hemorragia gastrointestinal 90 días antes del reclutamiento. Todos debían tener un test para *Helicobacter pylori* negativo o erradicación confirmada. Se consideraron criterios de exclusión: el uso de anticoagulantes o antiplaquetarios, patología cardiovascular significativa, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis erosiva, cirugía gástrica, obstrucción péptica o cáncer digestivo. Además, se excluyeron los pacientes con alteración de pruebas hepáticas, creatinina mayor de 1,2 veces el límite superior de normalidad o hemoglobina menor de 11,5 g/dl.

*Grupos analizados similares en cuanto a variables confundentes conocidas:* sí.

*Intervención:* Celecoxib 200 mg c/12 h vía oral (n = 2.238) o diclofenaco de liberación sostenida 75 mg c/12 h vía oral más omeprazol 20 mg/día vía oral (n = 2.246) por 6 meses.

## Correspondencia a:

Cristian Hernández R.  
Departamento de Gastroenterología  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Marcoleta 367  
Santiago.  
Teléfono:  
56-2-3543820  
Fax: 56-2-6397780  
E-mail:  
caherna4@uc.cl

**Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología****Tabla 1. Resultados**

<i>Outcome</i>	Tasa de eventos grupo celecoxib	Tasa de eventos grupo diclofenaco más omeprazol	RRA (IC 95%)	NNT
Primario	3%	8%	5% (3,59 - 6,27)	20 (15,94 - 27,86)

*Resultado (outcome):* El *outcome* primario fue compuesto y consistió en un grupo de eventos considerados clínicamente significativos a través del tracto gastrointestinal. Incluyó: hemorragia de origen gastroduodenal, intestino delgado o colon; obstrucción pilórica; perforación gastroduodenal de intestino delgado o colon; anemia clínicamente significativa de origen gastrointestinal definido o presunto, y hemorragia gastrointestinal evidente de origen oscuro. Anemia clínicamente significativa fue definida como caída de la hemoglobina en 2 g/dl o más o caída de hematocrito de 10% o más.

**Evaluación de la validez interna**

- Diseño: Estudio clínico multicéntrico, randomizado, en grupos paralelos.
- Randomización: Sí.
- Secuencia de randomización: Oculta (randomización centralizada mediante secuencia generada por computador).
- Grupos similares en relación a variables conocidas: Sí.
- Ciego: pacientes, tratantes y adjudicadores de eventos.
- Placebo: Se describe que todos los pacientes e investigadores son ciegos mediante técnica de triple placebo (*triple dummy*).
- Escenario: 196 centros en 32 países de Europa, Asia y Sudamérica.
- Pacientes que completaron el seguimiento: 100%.
- Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar.
- Período de seguimiento: Media para el grupo randomizado a celecoxib 176 días (rango 1 a 318); grupo diclofenaco más omeprazol 175 días (rango 1 a 225).
- Interrupido precozmente por beneficio: No.

**Principales resultados**

Un total de 20 pacientes en el grupo de celecoxib (0,9% IC 95%; 0,5-1,3%) y 81 pacientes en el grupo de diclofenaco más omeprazol (3,8% IC 95%; 2,9-

4,3%) presentaron el *outcome* primario. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con  $p < 0,001$  y un *hazard ratio* de 4,3 (IC 95% 2,6-7) a favor de celecoxib.

Las principales diferencias entre ambos grupos fueron dadas por anemia clínicamente significativa de origen gastrointestinal definido (5 pacientes en el grupo de celecoxib *versus* 20 en el grupo de diclofenaco más omeprazol) y anemia clínicamente significativa de origen incierto, presumiblemente de origen gastrointestinal (10 pacientes en el grupo de celecoxib *versus* 53 en el grupo de diclofenaco más omeprazol) (Tabla 1).

**Comentarios**

Riesgo de sesgo: estudio con bajo riesgo de sesgo desde el punto de vista metodológico dado que es randomizado, con ocultamiento de secuencia de randomización y con ciego de los participantes. Estos aspectos reducirían el efecto negativo de la eventual falta de uso de placebo. Sin embargo, una importante limitación de este estudio fue la forma en que se adjudicaron los eventos, dado que si bien, para el estudio inicial del origen de la anemia se estableció un protocolo que incluyó endoscopia digestiva alta y, posteriormente, colonoscopia en el caso que en el primer estudio no encontrara el sitio del sangrado. El estudio posterior de intestino delgado quedó a criterio de cada centro participante, siendo restringido a muy pocos pacientes. Es por esto que 63 pacientes (62,1%) de los que cumplieron el *outcome* primario en ambos grupos, fueron considerados como anemia de probable origen gastrointestinal. Otro aspecto importante a considerar para la interpretación de los resultados es que para la evaluación de efectos adversos de diferentes intervenciones, los estudios clínicos randomizados son un escenario muy controlado, lo cual puede no representar la realidad; en este sentido, probablemente un estudio de cohorte prospectiva resultaría más adecuado. Finalmente, el período de seguimiento es corto para evaluar potenciales efectos adversos a largo plazo, especialmente cardiovasculares.

*Resultados:* Los resultados de este estudio son interesantes ya que definen un nuevo *outcome* antes no medido, que consiste en la aparición de anemia, la cual podría llevar a discontinuación prematura del tratamiento; necesidad de estudio posterior, con el consiguiente aumento de los costos y descompensación de otras patologías, principalmente en pacientes mayores. Esto no sería un problema menor, ya que niveles bajos de hemoglobina se han asociado a aumento de fragilidad, pobre estado funcional y mortalidad en algunos grupos<sup>7</sup>. En este sentido, los resultados muestran que

celecoxib produce menos eventos adversos a través del tracto gastrointestinal, principalmente anemia de este origen, que diclofenaco más omeprazol.

*Aplicabilidad externa:* Parece razonable la aplicación de estos resultados a la realidad local, dado que las poblaciones analizadas correspondieron a tres continentes, incluyendo Sudamérica. Además, si se incluyen los costos implicados en el estudio de los pacientes con anemia de probable origen gastrointestinal, parece una intervención costo-efectiva. Aún así, es importante destacar que los pacientes incluidos en este estudio no eran usuarios de antiagregantes plaquetarios y, por lo tanto, los resultados no son

aplicables a este grupo. Estos pacientes constituyen un grupo reconocido de alto riesgo de sangrado cuando se agregan AINEs y existe evidencia de que la reducción de efectos adversos gastrointestinales de los inhibidores selectivos de COX 2 con respecto a los no selectivos, es anulada cuando se agrega Aspirina ®<sup>8</sup>.

### Conclusiones

El uso de celecoxib en pacientes con OA o AR, alto riesgo de efectos adversos gastrointestinales y que no usan antiagregantes plaquetarios, estaría asociado a menos eventos adversos a través del tracto digestivo que la combinación diclofenaco más omeprazol.

### Referencias

- 1.- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib *versus* diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
- 2.- Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118: 1271-8.
- 3.- Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russel AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-47.
- 4.- Langman MJ, Morgan L, Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 347-9.
- 5.- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-41.
- 6.- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1211-22.
- 7.- Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2214-20.
- 8.- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-8.